

M. 09/4 3429

09/403429
PCT/JP99/04015
27.07.99

5000

4
日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

JP99/4015

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1998年 7月28日

REC'D 13 SEP 1999

WIPO PCT

出願番号

Application Number:

平成10年特許願第213049号

出願人

Applicant(s):

武田薬品工業株式会社

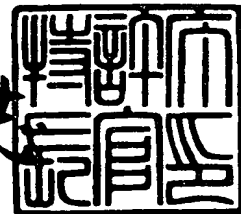
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 8月12日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

伴佐山 建志



出証番号 出証特平11-3056603

【書類名】 特許願

【整理番号】 A98126

【提出日】 平成10年 7月28日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 9/20

【発明の名称】 速崩壊性固形製剤

【請求項の数】 12

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県伊丹市北野 6丁目5番 1-608号

 【氏名】 清水 寿弘

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府池田市上池田 2丁目4番 33-105号

 【氏名】 菅谷 真佐江

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県宝塚市平井 4丁目7番 12-302号

 【氏名】 仲野 慶則

【特許出願人】

 【識別番号】 000002934

 【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

 【代表者】 武田 國男

【代理人】

 【識別番号】 100073955

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

 【識別番号】 100077012

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 岩谷 龍

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000052

【包括委任状番号】 9000053

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

【書類名】明細書

【発明の名称】速崩壊性固形製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 1) 医薬成分、2) 糖類および 3) ヒドロキシプロポキシル基含量が 5 重量%以上 7 重量%未満の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有してなる速崩壊性固形製剤。

【請求項 2】 口腔内速崩壊性固形製剤である請求項 1 記載の製剤。

【請求項 3】 糖類が糖アルコールである請求項 1 記載の製剤。

【請求項 4】 糖アルコールがマンニトールまたはエリスリトールである請求項 3 記載の製剤。

【請求項 5】 糖類を、固形製剤 100 重量部に対して 5～97 重量部含有する請求項 1 記載の製剤。

【請求項 6】 ヒドロキシプロポキシル基含量が 5 重量%以上 7 重量%未満の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを、固形製剤 100 重量部に対して 3～50 重量部含有する請求項 1 記載の製剤。

【請求項 7】 錠剤である請求項 1 記載の製剤。

【請求項 8】 医薬成分がランソプラゾールである請求項 1 記載の製剤。

【請求項 9】 医薬成分がボグリボースである請求項 1 記載の製剤。

【請求項 10】 医薬成分が塩酸マニジピンである請求項 1 記載の製剤。

【請求項 11】 ヒドロキシプロポキシル基含量が 5 重量%以上 7 重量%未満の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの、医薬成分および糖類含有速崩壊性固形製剤製造のための使用。

【請求項 12】 ヒドロキシプロポキシル基含量が 5 重量%以上 7 重量%未満の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いることを特徴とする、医薬成分および糖類含有固形製剤の速崩壊性改善方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、口腔内の唾液または少量の水の存在下に速やかに崩壊する固形製剤

、とりわけ口腔内崩壊性固形製剤として有用な速崩壊性固形製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

現在、高齢者、小児が水なしで手軽に服用できる口腔内崩壊性固形製剤の開発が要望されており、このような製剤を開示する公知文献としては、例えば以下のようなものが知られている。

特開平9-48726には、薬物および加湿により成形可能に湿潤しかつ成形後の乾燥により該形状を維持する物質を含有する口腔内速崩壊性製剤が開示され、このような物質として、糖類、糖アルコール、水溶性高分子物質が例示されている。

特開平9-71523には、薬物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび滑沢剤を含有し、口腔内で崩壊性の速い錠剤が開示されている。

EP-A839526には、医薬成分、エリスリトール、結晶セルロースおよび崩壊剤を含有する固形医薬製剤が開示されている。

しかしながら、これらの公知文献には、本発明である1) 医薬成分、2) 糖類および3) ヒドロキシプロポキシル基含量が5重量%以上7重量%未満の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有してなる速崩壊性固形製剤についての記載はない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

口腔内の唾液または少量の水の存在下に速やかに崩壊し、製剤工程および流通過程において損傷することのない適度な強度（硬度）を有し、さらに口当たりのよい速崩壊性固形製剤の開発が望まれている。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明は、

(1) 1) 医薬成分、2) 糖類および3) ヒドロキシプロポキシル基含量が5重量%以上7重量%未満の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有してなる

速崩壊性固形製剤；

(2) 口腔内速崩壊性固形製剤である上記(1)記載の製剤；

(3) 糖類が糖アルコールである上記(1)記載の製剤；

(4) 糖アルコールがマンニトールまたはエリスリトールである上記(3)記載の製剤；

(5) 糖類を、固形製剤100重量部に対して5～97重量部含有する上記(1)記載の製剤；

(6) ヒドロキシプロポキシシル基含量が5重量%以上7重量%未満の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを、固形製剤100重量部に対して3～50重量部含有する上記(1)記載の製剤；

(7) 錠剤である上記(1)記載の製剤；

(8) 医薬成分がランソプラゾールである上記(1)記載の製剤；

(9) 医薬成分がボグリボースである上記(1)記載の製剤；

(10) 医薬成分が塩酸マニジピンである上記(1)記載の製剤；

(11) ヒドロキシプロポキシシル基含量が5重量%以上7重量%未満の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの、医薬成分および糖類含有速崩壊性固形製剤製造のための使用；および

(12) ヒドロキシプロポキシシル基含量が5重量%以上7重量%未満の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いることを特徴とする、医薬成分および糖類含有固形製剤の速崩壊性改善方法に関する。

【0005】

本発明で用いられる医薬成分は、固形状、粉末状、結晶状、油状、溶液状など何れのものでもよく、その具体例として、例えば滋養強壮保健薬、解熱鎮痛消炎薬、向精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、催眠鎮静薬、鎮痙薬、中枢神経作用薬、脳代謝改善剤、抗てんかん剤、交感神経興奮剤、胃腸薬、制酸剤、抗潰瘍剤、鎮咳去痰剤、鎮吐剤、呼吸促進剤、気管支拡張剤、抗アレルギー薬、歯科口腔用薬、抗ヒスタミン剤、強心剤、抗不整脈薬、利尿薬、血圧降下剤、血管収縮薬、冠血管拡張薬、末梢血管拡張薬、抗高脂血症剤、利胆剤、抗生物質、化学療法剤、抗糖尿病剤、骨粗しょう症用剤、骨格筋弛緩薬、鎮うん剤、ホルモン剤、アルカ

ロイド系麻薬、サルファ剤、痛風治療薬、血液凝固阻止剤、抗悪性腫瘍剤、アルツハイマー病治療薬などから選ばれた1種または2種以上の成分が挙げられる。

【0006】

滋養強壮保健薬としては、例えばビタミンA、ビタミンD、ビタミンE（酢酸d- α -トコフェロールなど）、ビタミンB₁（ジベンゾイルチアミン、フルスルチアミン塩酸塩など）、ビタミンB₂（酪酸リボフラビンなど）、ビタミンB₆（塩酸ピリドキシンなど）、ビタミンC（アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ナトリウムなど）、ビタミンB₁₂（酢酸ヒドロキソコバラミンなど）のビタミン；カルシウム、マグネシウム、鉄などのミネラル；タンパク、アミノ酸、オリゴ糖、生薬などが挙げられる。

解熱鎮痛消炎薬としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、塩酸ジフェンヒドラミン、dl-マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸ジヒドロコデイン、ノスカピン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、カフェイン、無水カフェイン、セラペプターゼ、塩化リゾチーム、トルフェナム酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウム、フルフェナム酸、サリチルアミド、アミノピリン、ケトプロフェン、インドメタシン、ブコローム、ペンタゾシンなどが挙げられる。

向精神病薬としては、例えばクロルプロマジン、レセルピンなどが挙げられる。

。

抗不安薬としては、例えばアルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、ジアゼパムなどが挙げられる。

抗うつ薬としては、例えばイミプラミン、マプロチリン、アンフェタミンなどが挙げられる。

【0007】

催眠鎮静薬としては、例えばエスタゾラム、ニトラゼパム、ジアゼパム、ペルラピン、フェノバルビタールナトリウムなどが挙げられる。

鎮痙薬としては、例えば臭化水素酸スコバラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸パパベリンなどが挙げられる。

中枢神経作用薬としては、例えばシチコリン、ロチレニンなどが挙げられる。

脳代謝改善剤としては、例えばビンボセチン、塩酸メクロフェノキセートなどが挙げられる。

抗てんかん剤としては、例えばフェニトイン、カルバマゼピンなどが挙げられる。

交感神経興奮剤としては、例えば塩酸イソプロテレノールなどが挙げられる。

胃腸薬としては、例えばジアスターゼ、含糖ペプシン、ロートエキス、セルラーゼAP3、リパーゼAP、ケイヒ油などの健胃消化剤；塩酸ペルペリン、耐性乳酸菌、ビフィズス菌などの整腸剤などが挙げられる。

制酸剤としては、例えば炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム、酸化マグネシウムなどが挙げられる。

抗潰瘍剤としては、例えばランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール、ファモチジン、シメチジン、塩酸ラニチジンなどが挙げられる。

【0008】

鎮咳去痰剤としては、例えば塩酸クロペラスチン、臭化水素酸デキストロメルトファン、テオフィリン、グァヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、リン酸コデインなどが挙げられる。

鎮吐剤としては、例えば塩酸ジフェニドール、メトクロプラミドなどが挙げられる。

呼吸促進剤としては、例えば酒石酸レバロルファンなどが挙げられる。

気管支拡張剤としては、例えばテオフィリン、硫酸サルブタノールなどが挙げられる。

抗アレルギー薬としては、例えばアンレキサノクス、セラトロダストなどが挙げられる。

歯科口腔用薬としては、例えばオキシテトラサイクリン、トリアムシノロンアセトニド、塩酸クロルヘキシジン、リドカインなどが挙げられる。

抗ヒスタミン剤としては、例えば塩酸ジフェンヒドラミン、プロメタジン、塩酸イソチペンジル、dl-マレイン酸クロルフェニラミンなどが挙げられる。

強心剤としては、例えばカフェイン、ジゴキシンなどが挙げられる。

抗不整脈薬としては、例えば塩酸プロカインアミド、塩酸プロプラノロール、ピンドロールなどが挙げられる。

利尿薬としては、例えばイソソルビド、フロセミドなどが挙げられる。

血圧降下剤としては、例えば塩酸デラプリル、カプトプリル、臭化ヘキサメトニウム、塩酸ヒドララジン、塩酸ラベタロール、塩酸マニジピン、カンデサルタン、シレキセチル、メチルドーパ、ロサルタン、バルサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、テルミサルタン、ボミサルタン、リピサルタン、フォラサルタンなどが挙げられる。

【0009】

血管収縮剤としては、例えば塩酸フェニレフリンなどが挙げられる。

冠血管拡張剤としては、例えば塩酸カルボクロメン、モルシドミン、塩酸ベラパミルなどが挙げられる。

末梢血管拡張薬としては、例えばシンナリジンなどが挙げられる。

抗高脂血症剤としては、例えばセリバスタンチンナトリウム、シンバスタチン、プラバスタチンナトリウムなどが挙げられる。

利胆剤としては、例えばデヒドロコール酸、トレピブトンなどが挙げられる。

抗生物質としては、例えばセファレキシン、アモキシシリン、塩酸ピブメシリンナム、塩酸セフォチアム、塩酸セフォゾプラン、塩酸セフメノキシム、セフスロジンナトリウムなどのセフェム系抗生物質；アンピシリン、シクラシリン、スルベニシリンナトリウム、ナリジクス酸、エノキサシンなどの合成抗菌剤；カルモナムナトリウムなどのモノバクタム系抗生物質；ペネム系抗生物質及びカルバペネム系抗生物質などが挙げられる。

化学療法剤としては、例えば塩酸スルファメチゾール、チアゾスルホンなどが挙げられる。

抗糖尿病剤としては、例えばトルブタミド、ボグリボース、（塩酸）ピオグリタゾン、トログリタゾン、5-[[4-[2-(メチル-2-ピリジニルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン（BRL-49653）、アカルボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

骨粗しょう症用剤としては、例えばイブリフラボンなどが挙げられる。

骨格筋弛緩薬としては、例えばメトカルバモールなどが挙げられる。

鎮うん剤としては、例えば塩酸メクリジン、ジメンヒドリナートなどが挙げられる。

【0010】

ホルモン剤としては、例えばリオチロニンナトリウム、リン酸デキメタゾンナトリウム、プレドニゾロン、オキシンドロン、酢酸リユープロレリンなどが挙げられる。

アルカロイド系麻薬としては、例えばアヘン、塩酸モルヒネ、トコン、塩酸オキシコドン、塩酸アヘンアルカロイド、塩酸コカインなどが挙げられる。

サルファ剤としては、例えばスルファミン、スルファメチゾールなどが挙げられる。

痛風治療薬としては、例えばアロプリノール、コルヒチンなどが挙げられる。

血液凝固阻止剤としては、例えばジクマロールなどが挙げられる。

抗悪性腫瘍剤としては、例えば5-フルオロウラシル、ウラシル、マイトマイシンなどが挙げられる。

アルツハイマー病治療薬としては、例えばイデベノン、ビンボセチンなどが挙げられる。

【0011】

上記した医薬成分は、例えば固形製剤100重量部に対して0.01~70重量部、好ましくは0.02~50重量部、さらに好ましくは0.05~30重量部用いられる。

前記した医薬成分の中でも、滋養強壮保健薬、解熱鎮痛消炎薬、催眠鎮静薬、中枢神経作用薬、胃腸薬、抗潰瘍剤、鎮咳去痰剤、抗アレルギー薬、抗不整脈薬、利尿薬、血圧降下剤、血管収縮薬、冠血管拡張薬、抗高脂血症剤、抗糖尿病剤、骨粗しょう症用剤、骨格筋弛緩薬、鎮うん剤などが好適に用いられる。

本発明において、特に好適に用いられる医薬成分は、ランソプラゾールなどの抗潰瘍剤；ボグリボースなどの抗糖尿病剤；塩酸マニジピン、カンデサルタンシレキセチルなどの血圧降下剤である。

【0012】

本発明で用いられる糖類としては、例えば砂糖、澱粉糖、乳糖、蜂蜜、糖アルコールなどが挙げられ、これらは、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

砂糖としては、例えば白糖、カップリングシュガー、フラクトオリゴ糖、パラチノースなどが挙げられる。

澱粉糖としては、例えばブドウ糖、麦芽糖、粉飴、水飴、果糖などが挙げられる。

乳糖としては、例えば乳糖、異性化乳糖（ラクチュロース）、還元乳糖（ラクチトール）などが挙げられる。

蜂蜜としては、一般に食用として用いられる各種蜂蜜が挙げられる。

糖アルコールとしては、例えばマンニトール、エリスリトール、ソルビトール、マルチトール、還元澱粉糖化物、キシリトール、還元パラチノースなどが挙げられる。ここで、エリスリトールとしては、通常ぶどう糖を原料として酵母による発酵により生産され、粒度が50メッシュ以下のものが用いられる。このようなエリスリトールは、市販品（日研化学（株）製品等）として入手することができる。

上記した糖類は、水溶性糖類であることが好ましい。ここで、水溶性糖類とは、糖類1gを水に加え、20℃において5分ごとに強く30秒間振り混ぜて約30分以内に溶かす際に、必要な水の量が30ml未満である糖類を意味する。

本発明において、糖類は、好ましくは糖アルコールであり、さらに好ましくはマンニトールまたはエリスリトールである。

糖類は、固形製剤100重量部に対して5～97重量部、好ましくは10～90重量部用いられる。糖類の使用量が、これより多すぎると十分な製剤強度が得られず、また、少なすぎると十分な速崩壊性が得られないために好ましくない。

【0013】

本発明で用いられる「ヒドロキシプロポキシル基含量が5重量%以上7重量%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース」は、自体公知の方法、例えば以下に述べる特公昭57-53100に記載の方法あるいはこれに準ずる方法により製

造することができる。

まず、遊離アルカリを含むアルカリセルロースとプロピレンオキサイドとを反応させることにより、遊離アルカリ含有粗製低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを得る。

具体的には、例えばウッドパルプ、コットンリーダーなどの原料パルプを 10～50%濃度の水酸化ナトリウム水溶液に浸漬後、圧搾することにより、NaOH/セルロース比が約 0.1～1.2 (重量比) であるアルカリセルロースとし、次にこのアルカリセルロースとプロピレンオキサイドとを、20～90℃で 2～8 時間攪拌反応させることにより、遊離アルカリ含有粗製低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを得る。ここで、プロピレンオキサイドは、目的物である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのヒドロキシプロポキシル基含量が 5 重量%以上 7 重量%となるように使用される。

該遊離アルカリ含有粗製低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを、全アルカリ量を中和するのに要する酸の 5～80%を含む水または熱水中に分散させて、遊離アルカリ含有粗製低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの一部を溶解させる。さらに、酸を追加してアルカリの残部を中和する。

中和後、常法にしたがって脱液、乾燥、粉碎の操作を行い、所望の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを得る。

【0014】

本発明で用いられる「ヒドロキシプロポキシル基含量が 5 重量%以上 7 重量%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース」(以下、L-HPC と略記することがある)の粒子径は、例えば平均粒子径として、5～60 μm である。該粒子径は、好ましくは、平均粒子径として、10～40 μm である。

このような範囲のうち、粒子径の比較的大きい L-HPC (例えば平均粒子径が 26～40 μm の L-HPC) を用いれば、崩壊性の優れた製剤を製造することができる。一方、粒子径の比較的小さい L-HPC (例えば平均粒子径が 10～25 μm の L-HPC) を用いれば、製剤強度の優れた製剤を製造することができる。

したがって、L-HPC の粒子径は、目的とする製剤の特性に応じて適宜選択

することができる。

【0015】

本発明のL-HPCは、固形製剤100重量部に対して3～50重量部、好ましくは5～40重量部用いられる。L-HPCの使用量が、これより多すぎると十分な速崩壊性が得られず、また、少なすぎると十分な製剤強度が得られないために好ましくない。

このように、ヒドロキシプロポキシル基含量が5重量%以上7重量%未満の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いることにより、医薬成分および糖類含有固形製剤の速崩壊性、とくに口腔内速崩壊性を改善することができる。

【0016】

本発明の速崩壊性固形製剤は、特に口腔内速崩壊性固形製剤として有用であり、水なしで、あるいは水とともに服用される。さらに、該速崩壊性固形製剤は、あらかじめ少量の水で溶解した後に服用されてもよい。

本発明の速崩壊性固形製剤の剤形としては、例えば錠剤、顆粒、細粒などが挙げられ、なかでも錠剤が好ましい。

【0017】

本発明の速崩壊性固形製剤は、速崩壊性（とくに口腔内速崩壊性）または製剤強度に支障のない限り、一般製剤の製造に用いられる種々の添加剤を含んでもよく、またその添加量は一般製剤の製造に用いられる量である。このような添加剤としては、例えば結合剤、酸味剤、発泡剤、人口甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、崩壊剤などが挙げられる。

また、本発明の速崩壊性固形製剤を製造する際に、細粒状の核を用いてもよい。このような細粒状の核としては、例えば（1）結晶セルロースと乳糖による球形造粒品〔例えば、結晶セルロース（3部）と乳糖（7部）による約100～200 μ mの球形造粒物（ノンパレル105（商品名）、フロイント社製）；結晶セルロース（3部）と乳糖（7部）による約150～250 μ mの球形造粒品（ノンパレルNP-7：3（商品名）、フロイント社製）；結晶セルロース（5部）と乳糖（5部）による約150～250 μ mの球形造粒品（ノンパレルNP-5：5（商品名）、フロイント社製）など〕、（2）結晶セルロースの約150

～250 μ mの球形造粒品〔アビセルSP（商品名）、旭化成（株）製〕など
などが挙げられる。

細粒状の核を用いる場合、このような核を医薬成分および上記添加剤などで被覆した後、さらに味・臭気のマスキング、腸溶化あるいは徐放化を目的として、自体公知の方法によってコーティングしてもよい。この際、コーティング剤としては、例えば腸溶性ポリマー（例、酢酸フタル酸セルロース、メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーLD（オイドラギットL30D-55）、メタアクリル酸コポリマーS、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース等）、胃溶性ポリマー（例、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー等）、水溶性ポリマー（例、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、難溶性ポリマー（例、エチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体等）、ワックス等が挙げられる。

【0018】

上記した結合剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース、 α 化デンプン、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末、ゼラチン、プルランなどが挙げられる。該結合剤として結晶セルロースを用いる場合、優れた口腔内速崩壊性を保持したままで、製剤強度のさらに大きい固形製剤を得ることができる。ここで、結晶セルロースとしては、微結晶セルロースと呼ばれているものも含まれる。結晶セルロースの具体例としては、例えばセオラスKG 801、アビセルPH 101、アビセルPH 102、アビセルPH 301、アビセルPH 302、アビセルRC-A591NF（結晶セルロース・カルメロースナトリウム）等が挙げられる。なかでも、高成形性結晶セルロースと呼ばれているセオラスKG 801が好適に用いられる。これら結晶セルロースは、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これら結晶セルロースは、市販品〔旭化成（株）製〕として入手することができる。また、結晶セルロースは、固形製剤100重量部に対して、例えば約1～5

0重量部、好ましくは約2~40重量部、さらに好ましくは約2~20重量部用いられる。

【0019】

酸味剤としては、例えばクエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。

発泡剤としては、例えば重曹などが挙げられる。

人口甘味料としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。

香料としては、例えばレモン、レモンライム、オレンジ、メントールなどが挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸などが挙げられる。該滑沢剤としてポリエチレングリコールを用いる場合、医薬成分の経日的分解が抑制された安定な固形製剤を得ることができる。この際、ポリエチレングリコールは、固形製剤100重量部に対して、例えば0.01~10重量部、好ましくは0.1~5重量部用いられる。

着色剤としては、例えば食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素；食用レーキ色素、ベンガラなどが挙げられる。

安定化剤としては、塩基性医薬成分の場合には塩基性物質が、酸性医薬成分の場合には酸性物質が挙げられる。

【0020】

崩壊剤としては、例えばクロスボビドン [ISP Inc. (米国), BASF (ドイツ) 製]、クロスカルメロースナトリウム (FMC-旭化成)、カルメロースカルシウム (五徳薬品) などスーパー崩壊剤と称される崩壊剤；ヒドロキシプロピルセルロース；カルボキシメチルスターチナトリウム (松谷化学 (株))；コーンスターチ等が挙げられ、なかでも、クロスボビドンが好適に用いられる。これら崩壊剤は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

該クロスボビドンは、1-エテニル-2-ピロリジノンホモポリマーと称される架橋された重合物であればいずれでもよく、通常分子量1,000,000以上のクロスボビドンが用いられる。市販品として入手可能なクロスボビドンの具体例とし

ては、例えばクロスリンクト（架橋）ポビドン、コリドンCL [BASF（ドイツ）製]、ポリプラスドンXL、ポリプラスドンXL-10, INF-10 [ISP Inc.（米国）製]、ポリビニルポリピロリドン、PVPP, 1-ビニル-2-ピロリジノンホモポリマーなどが挙げられる。

このような崩壊剤は、固形製剤100重量部に対して、例えば0.1～20重量部、好ましくは1～10重量部用いられる。

【0021】

また、医薬成分がランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾールなどの酸に不安定な医薬成分である場合、該医薬成分を製剤中で安定化するために塩基性無機塩を配合させることが好ましい。該塩基性無機塩としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよび／またはカルシウムの塩基性無機塩が挙げられる。これら塩基性無機塩は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

ナトリウムの塩基性無機塩としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどが挙げられる。

カリウムの塩基性無機塩としては、例えば炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウムカリウムなどが挙げられる。

マグネシウムの塩基性無機塩としては、例えば重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、珪酸アルミン酸マグネシウム、珪酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト $[Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O]$ および水酸化アルミナ・マグネシウム $[2.5MgO \cdot Al_2O_3 \cdot xH_2O]$ が挙げられ、なかでも重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムなどが好ましい。

カルシウムの塩基性無機塩としては、例えば、沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウムなどが挙げられる。

塩基性無機塩は、好ましくはマグネシウムの塩基性無機塩であり、さらに好ましくは重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムである。

塩基性無機塩の使用量は、塩基性無機塩の種類により適宜選択すればよく、医薬成分に対して、例えば約0.3～200重量%、好ましくは約1～100重量%、さらに好ましくは約10～50重量%、最も好ましくは約20～40重量%である。

【0022】

本発明の速崩壊性固形製剤は、製剤分野における慣用の方法により製造される。このような方法としては、例えば医薬成分、糖類およびヒドロキシプロポキシル基含量が5重量%以上7重量%未満の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを、所望により水を加えた後、混合し、成形し、さらに所望により乾燥する方法が挙げられる。ただし、本発明の速崩壊性固形製剤は、水を用いなくとも製造することができる。

混合は、一般に用いられる混合方法、例えば混合、練合、造粒などにより行われる。混合は、例えばバッチカルグラニューレーターVG10 [パウレック社製]、万能練合機 (畑鉄工所製)、流動層造粒機LAB-1、FD-3S [パウレック社製]、転動流動型コーティング造粒機MP-10、MP-400 [パウレック社製]などの装置を用いて行われる。

成形は、例えば速崩壊性固形製剤が錠剤である場合、単発錠剤機 (菊水製作所製)、ロータリー式打錠機 (菊水製作所製)などを用い、0.5～3 ton/cm²の圧力で打錠することにより行われる。

乾燥は、例えば真空乾燥、流動層乾燥など製剤一般の乾燥に用いられる何れの方法によってもよい。

【0023】

かくして得られる本発明の速崩壊性固形製剤は、口腔内での速やかな崩壊性あるいは溶解性、および適度な製剤強度を示す。さらに、本発明の速崩壊性固形製剤は、粉っぽさが改善され、口当たりが良い。

本発明の速崩壊性固形製剤の口腔内崩壊時間 (健康な成人男子及び女子の口腔内の唾液で固形製剤が完全に崩壊するまでの時間)は、通常約5～約50秒、好ましくは約5～約40秒、さらに好ましくは約5～約35秒である。

また、本発明の速崩壊性固形製剤の強度 (錠剤硬度計による測定値)は、通常

約2～約20kg、好ましくは約4～約15kgである。

【0024】

本発明の速崩壊性固形製剤は、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒト等）に対して、経口的に安全に投与することができる。

該速崩壊性固形製剤の投与量は、医薬成分、投与対象、疾患の種類等により異なるが、医薬成分としての投与量が有効量となる範囲から選択すればよい。

例えば医薬成分がランソプラゾールである場合、本発明の速崩壊性固形製剤は、消化性潰瘍（例、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、ゾリンジャー・エリソン（Zollinger-Ellison）症候群等）、胃炎、逆流性食道炎等の治療および予防；H.ピロリ除菌；消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍および出血性胃炎による上部消化管出血の抑制；侵襲ストレス（手術後に集中管理を必要とする大手術や集中治療を必要とする脳血管障害、頭部外傷、多臓器不全、広範囲熱傷から起こるストレス）による上部消化管出血の抑制；非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍の治療および予防；手術後ストレスによる胃酸過多および潰瘍の治療および予防；麻酔前投与等に有用であり、その投与量は、成人1人（60kg体重）あたり、ランソプラゾールとして0.5～1500mg/日、好ましくは5～150mg/日である。

【0025】

医薬成分がボグリボースである場合、本発明の速崩壊性固形製剤は、肥満症、脂肪過多症、過脂肪血症、糖尿病等の治療および予防に有用であり、その投与量は、成人1人（60kg体重）あたり、ボグリボースとして0.01～30mg/日、好ましくは0.1～3mg/日である。該速崩壊性固形製剤は、1日1回または2～3回に分けて投与してもよい。

また、医薬成分が塩酸マニジピンである場合、本発明の速崩壊性固形製剤は、高血圧症、虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞など）、脳および末梢の循環障害（脑梗塞、一過性脳虚血発作、腎動脈狭窄など）などの循環器系疾患等の治療および予防に有用であり、その投与量は、成人1人（60kg体重）あたり、塩酸マニジピンとして1～200mg/日、好ましくは10～20mg/日である。該速崩

壊性固形製剤は、通常 1 日 1 回朝食後に経口投与される。

さらに、医薬成分がカンデサルタン シレキセチルである場合、本発明の速崩壊性固形製剤は、高血圧症、心臓病、脳卒中、腎疾患等の治療および予防に有用であり、その投与量は、成人 1 人（60 kg 体重）あたり、カンデサルタン シレキセチルとして 1～50 mg/日、好ましくは 2～30 mg/日である。

【0026】

【発明の実施の形態】

以下に、参考例、実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

なお、特記しない限り、以下の％は重量％を示す。

また、ヒドロキシプロポキシシル基含量は、日本薬局方（例、第十三改正）に記載の方法にしたがって測定した。錠剤の物性（硬度および崩壊時間）は、下記試験法によって測定した。

1) 硬度試験

錠剤硬度計（富山産業（株）製）を用いて測定した。試験は 10 回行い、その平均値を示す。

2) 口腔内崩壊時間

錠剤が口腔内の唾液のみで完全に崩壊または溶解するまでの時間を測定した。

【0027】

【実施例】

参考例 1

ウッドパルプを 49％濃度の水酸化ナトリウム水溶液に浸漬後、圧搾して、NaOH 24.1％、Na₂CO₃ 1.7％、セルロース 42.9％、H₂O 31.8％の組成のアルカリセルロースを得た。このアルカリセルロース 100 重量部を反応機へ仕込み、窒素ガス置換を行った。置換後、プロピレンオキサイド 5 重量部を反応機へ仕込み、攪拌しながら、40℃で 1 時間、50℃で 1 時間および 70℃で 1 時間反応して、反応品 103 重量部を得た。

一方、ニーダー中に 65℃の熱水 2.5 重量部と氷酢酸 0.13 重量部（中和当量の約 40 重量％、初期中和酸）を入れ、これに上記した反応品 1 重量部を分

散した。ついで、温度を 30℃ にして、反応品の一部分を溶解した後、氷酢酸 0.20 重量部（中和当量の残り、完全中和酸）を入れ、一部溶解、析出した部分を含む繊維状の処理品を得た。

得られた処理品を約 80℃ の熱水で洗浄後、脱水、乾燥して、高速回転衝撃型粉砕機で粉砕し、100 メッシュふるいで篩過し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-33（ヒドロキシプロポキシル基含量 5.8 重量%、平均粒子径 17.8 μm ）の粉末を得た。

参考例 2

参考例 1 と同様にして、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-23（ヒドロキシプロポキシル基含量 5.7 重量%、平均粒子径 30.8 μm ）の粉末を得た。

【0028】

実施例 1

（1）有核散剤の製造

ノンパレル 105（商品名）（粒子径 100～200 μm ）900 g を転動流動型コーティング造粒機 [パウレック社製、MP-10] に入れ、送風温度 70℃、排気温度約 30℃ にコントロールし、タンジャンシャルスプレー方式で、供給速度 22 g/分 で、予め調製した下記組成の散布液を噴霧しコーティングした。ついで、乾燥を 10 分間行った後、60 号の丸篩（250 μm ）と 100 号の丸篩（150 μm ）で篩過し、150～250 μm の有核散剤 2186 g を得た。

[散布液]

ランソプラゾール	927 g
炭酸マグネシウム	309 g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-32 （ヒドロキシプロポキシル基含量：8.8 重量%） （平均粒子径：17.57 μm ）	154.5 g
ヒドロキシプロピルセルロース（タイプ SSL）	309 g
精製水	3955 g

（2）下掛フィルム有核散剤の製造

前記有核散剤 2040 g を転動流動型コーティング造粒機 [パウレック社製、MP-10] に入れ、送風温度 75℃、排気温度約 40℃ にコントロールし、予め調製した下記組成の下掛フィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度 13 g/分 で噴霧し、下掛フィルム有核散剤 2145 g を得た。

〔下掛フィルム液〕

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	264 g
(タイプ 2910、粘度 3 センチストークス)	
精製水	5016 g

【0029】

(3) 腸溶性有核散剤の製造

前記下掛フィルム有核散剤 1710 g を転動流動型コーティング造粒機 [パウレック社製、MP-10] に入れ、送風温度 70℃、排気温度約 40℃ にコントロールし、予め調製した下記組成の腸溶性フィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で、供給速度 19 g/分 で噴霧した。ついで、乾燥を 7 分間行った後、42 号の丸篩 (355 μ m) と 80 号の丸篩 (177 μ m) を用いて篩過し、177 ~ 355 μ m の腸溶性有核散剤 2393 g のを得た。

〔腸溶性フィルム液〕

オイドラギット L30D-55	5016.4 g
オイドラギット NE30D	559.0 g
クエン酸トリエチル	333.7 g
モノステアリン酸グリセリン	106.5 g
ポリソルベート 80	34.8 g
赤色ベンガラ	1.8 g
精製水	2547.1 g

【0030】

(4) マンニトールのオーバーコート腸溶性有核散剤の製造

前記腸溶性有核散剤 600 g を転動流動型コーティング造粒機 [パウレック社製、MP-10] に入れ、送風温度 65℃、排気温度約 32℃ にコントロールし、予め調製した下記組成のフィルム液をタンジャンシャルスプレー方式で、供給

速度 11 g/分で噴霧した。ついで、乾燥を 7 分間行い、617 g のオーバーコート腸溶性有核散剤を得た。

【フィルム液】

マンニトール	33 g
精製水	297 g

(5) マンニトール造粒末の製造

マンニトール（メルクジャパン製）800.0gを流動層造粒機【パウレック社製、LAB-1】に入れ、精製水 315 g を噴霧して造粒し、乾燥して 727.3 g の造粒末を得た。

【0031】

(6) 混合末の製造

前記オーバーコート腸溶性有核散剤 105 g と前記マンニトール造粒末 97.3 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-33（ヒドロキシプロポキシル基含量5.8重量%、平均粒子径 $17.8\mu\text{m}$ ）15.0 g、結晶セルロース【セオラス KG-801（商品名）、旭化成（株）製】22.5 g、クロスポビドン 7.5 g、無水クエン酸 1.5 g、アスパルテーム 0.45 g、ステアリン酸マグネシウム 0.75 g を加え、袋混合し、混合末を得た。

(7) 口腔内崩壊錠の製造

前記混合末 250 g を、ロータリー式打錠機を用いて、1錠500mg、11mm ϕ 、15Rの杵で打錠圧 $1.5\text{ton}/\text{cm}^2$ で打錠した。

得られた錠剤の硬度と口腔内崩壊時間は、それぞれ5.9kg、30秒であった。

【0032】

実施例 2

ボグリボース 0.6g、エリスリトール（日研化学（株）製）410.4g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-33（ヒドロキシプロポキシル基含量5.8重量%、平均粒子径 $17.8\mu\text{m}$ ）120.0g、セオラス KG-801（旭化成（株）製）30.0g、クロスポビドン 30g、無水クエン酸 6.0g、アスパルテーム 1.2gを流動層造粒機【パウレック社製、LAB-1】に仕込み、精製水を噴霧し造粒した。乾燥後、ステアリン酸マグネシウム 1.8gを配合し、ロータリー式打錠機を用いて、1錠3

00mg、10mmφ、隅角の杵で打錠圧 $1.0\text{ton}/\text{cm}^2$ で打錠した。

得られた錠剤の硬度と口腔内崩壊時間は、それぞれ10.7kg、26秒であった。

【0033】

実施例 3

ボグリボース 0.6g、エリスリトール（日研化学（株）製）440.4g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-33（ヒドロキシプロポキシル基含量5.8重量%、平均粒子径 $17.8\mu\text{m}$ ）120.0g、クロスポビドン 30.0g、無水クエン酸 6.0g、アスパルテーム 1.2gを流動層造粒機〔パウレック社製、LAB-1〕に仕込み、精製水を噴霧し造粒した。乾燥後、ステアリン酸マグネシウム 1.8gを配合し、ロータリー式打錠機を用いて、1錠300mg、10mmφ、隅角の杵で打錠圧 $1.0\text{ton}/\text{cm}^2$ で打錠した。

得られた錠剤の硬度と口腔内崩壊時間は、それぞれ7.1kg、20秒であった。

【0034】

実施例 4

ボグリボース 0.4g、エリスリトール（日研化学（株）製）470.6g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-23（ヒドロキシプロポキシル基含量5.7重量%、平均粒子径 $30.8\mu\text{m}$ ）120.0g、無水クエン酸 6.0g、アスパルテーム 1.2gを流動層造粒機〔パウレック社製、LAB-1〕に仕込み、精製水を噴霧し造粒した。乾燥後、ステアリン酸マグネシウム 1.8gを配合し、ロータリー式打錠機を用いて、1錠300mg、10mmφ、隅角の杵で打錠圧 $1.25\text{ton}/\text{cm}^2$ で打錠した。

得られた錠剤の硬度と口腔内崩壊時間は、それぞれ4.5kg、23秒であった。

【0035】

実施例 5

ボグリボース 0.4g、マンニトール（メルクジャパン（株）製）470.6g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-23（ヒドロキシプロポキシル基含量5.7重量%、平均粒子径 $30.8\mu\text{m}$ ）120.0g、無水クエン酸 6.0g、アスパルテーム 1.2gを流動層造粒機〔パウレック社製、LAB-1〕に仕込み、精製水を噴霧し造粒した。乾燥後、ステアリン酸マグネシウム 1.8gを配合し、ロータリー式打錠機を用いて、1錠300mg、10mmφ、隅角の杵で打錠圧 $1.25\text{ton}/\text{cm}^2$ で打錠した。

得られた錠剤の硬度と口腔内崩壊時間は、それぞれ4.3kg, 27秒であった。

【0036】

実施例 6

塩酸マニジピン 40.0g、エリスリトール（日研化学（株）製）460.94g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-33（ヒドロキシプロポキシル基含量5.8重量%、平均粒子径 $17.8\mu\text{m}$ ）60.0g、クロスポビドン 30.0g、無水クエン酸 6.0g、アスパルテーム 1.2gを流動層造粒機〔パウレック社製、LAB-1〕に仕込み、黄色ベンガラ 0.06gを精製水 300gに溶解した溶液を噴霧し造粒した。乾燥後、ステアリン酸マグネシウム 1.8gを配合し、ロータリー式打錠機を用いて、1錠300mg、10mm ϕ 、隅角の杵で打錠圧 $1.0\text{ton}/\text{cm}^2$ で打錠した。

得られた錠剤の硬度と口腔内崩壊時間は、それぞれ6.0kg, 21秒であった。

【0037】

試験例 1

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-30（ヒドロキシプロポキシル基含量14.6重量%、平均粒子径 $17.26\mu\text{m}$ ）、LH-31（ヒドロキシプロポキシル基含量11.0重量%、平均粒子径 $18.18\mu\text{m}$ ）、LH-32（ヒドロキシプロポキシル基含量8.8重量%、平均粒子径 $17.57\mu\text{m}$ ）およびLH-33（ヒドロキシプロポキシル基含量5.8重量%、平均粒子径 $17.8\mu\text{m}$ ）を、女性4人に投与し、溶けやすさ、口当たりの良さを評価した。

結果を〔表1〕に示す。

【表1】

低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース	被験者	評 価
LH-30	4 / 4	口の中で溶けにくい
LH-31	4 / 4	口の中で溶けるが、粉っぽい
LH-32	4 / 4	口の中で溶けるが、粉っぽい
LH-33	4 / 4	口の中で溶け、粉っぽさがない

【表1】から、ヒドロキシプロポキシル基含量が5.8重量%である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-33は、溶解性、粉っぽさが改善され、口当たりのよいことが示された。

【0038】

試験例2

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-30（ヒドロキシプロポキシル基含量14.6重量%、平均粒子径 $17.26\mu\text{m}$ ）、LH-31（ヒドロキシプロポキシル基含量11.0重量%、平均粒子径 $18.18\mu\text{m}$ ）、LH-32（ヒドロキシプロポキシル基含量8.8重量%、平均粒子径 $17.57\mu\text{m}$ ）およびLH-33（ヒドロキシプロポキシル基含量5.8重量%、平均粒子径 $17.8\mu\text{m}$ ）を用い、次のようにして錠剤を製造した。

エリスリトール（日研化学（株）製）398.5g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース100gを流動層造粒機〔パウレック社製、LAB-1〕に仕込み、精製水を噴霧し造粒した。乾燥後、ステアリン酸マグネシウム1.5gを配合し、ロータリー式打錠機を用いて、1錠300mg、10mm ϕ 、隅角の杵で打錠圧 1.0ton/cm^2 で打錠した。

得られた錠剤を、女性4人に投与し、溶けやすさ、口当たりの良さを評価した。

結果を【表2】に示す。

【表2】

低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース	被験者	評 価
LH-30	4 / 4	口の中で溶けなかった
LH-31	4 / 4	口の中で溶けなかった
LH-32	4 / 4	口の中でひっつくような感じがし、 溶けた後も粉っぽい
LH-33	4 / 4	口の中ですぐに溶け、

粉っぽさが少ない

〔表2〕から、ヒドロキシプロポキシル基含量が5.8重量%である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-33を用いて製造した錠剤では、溶解性、粉っぽさが改善され、口当たりのよいことが示された。

【0039】

【発明の効果】

本発明の速崩壊性固形製剤は、優れた崩壊性あるいは溶解性を有しているため、高齢者、小児が水なしで手軽に服用できる速崩壊性製剤、とくに口腔内速崩壊性製剤として、種々の疾病の治療、予防に用いられる。

また、該速崩壊性固形製剤は、適度な強度を有しているため、長期間の保存安定性にも優れる。

さらに、本発明の速崩壊性固形製剤は、溶解性、粉っぽさが改善され、口当たりが良い。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】速やかに崩壊し、適度な強度を有し、口当たりの良い速崩壊性固形製剤の提供。

【解決手段】 1) 医薬成分、2) 糖類および3) ヒドロキシプロポキシル基含量が5重量%以上7重量%未満の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有してなる速崩壊性固形製剤。

【選択図】なし

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100073955

【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号

武田薬品工業株式会社大阪工場内

【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100077012

【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区十三本町2-17-85 武田

薬品工業株式会社内

【氏名又は名称】 岩谷 龍

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456

【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号

武田薬品工業株式会社 大阪工場内

【氏名又は名称】 内山 務

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日	1992年 1月22日
[変更理由]	住所変更
住 所	大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
氏 名	武田薬品工業株式会社

THIS PAGE BLANK (USPTO)